

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-325141

(43)Date of publication of application : 10.12.1996

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
A61K 31/565

(21)Application number : 08-117895

(71)Applicant : MINNESOTA MINING & MFG CO
<3M>

(22)Date of filing : 13.05.1996

(72)Inventor : WILKING SHARI L

(30)Priority

Priority number : 95 454919 Priority date : 31.05.1995 Priority country : US

(54) TRANSDERMAL DRUG DELIVERY DEVICE CONTAINING DESICCANT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a device capable of suppressing the deposition of a drug into a carrier during storage and delivering the drug to and/or crossing the skin.

SOLUTION: This transdermal drug delivery device consisting of a carrier containing a drug in a dissolved state is produced by the following processes: (i) a non-aqueous carrier (e.g. an acrylate pressure-sensitive adhesive) containing a drug (e.g. estradiol) which forms a solid hydrate when exposed to water vapor in a dissolved state is supplied; (ii) a desiccant package inert to the carrier, permeable to water vapor and defining a desiccant compartment containing a desiccant (e.g. zeolite molecular sieve) is supplied; and (iii) the carrier and the desiccant package are placed in a sealed product package which is impermeable to water vapor. The use of the desiccant reduces or suppresses the deposition (e.g. crystallization) in the transdermal drug delivery device containing a drug which forms a hydrate when exposed to water.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-325141

(43) 公開日 平成8年(1996)12月10日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 0 1		A 6 1 K 9/70	3 0 1
31/565	A E K		31/565	A E K

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平8-117895
(22) 出願日 平成8年(1996)5月13日
(31) 優先権主張番号 4 5 4 9 1 9
(32) 優先日 1995年5月31日
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

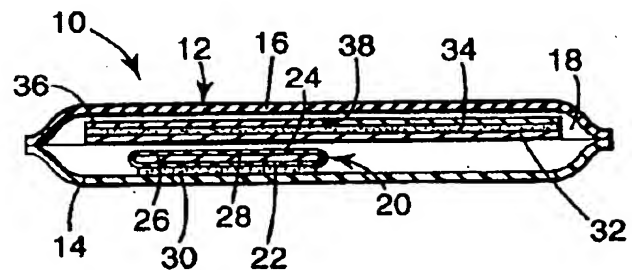
(71) 出願人 590000422
ミネソタ マイニング アンド マニユフ
アクチャリング カンパニー
アメリカ合衆国, ミネソタ 55144-1000,
セント ポール, スリーエム センター
(番地なし)
(72) 発明者 シャリー エル. ウィルキング
アメリカ合衆国, ミネソタ 55144-1000,
セント ポール, スリーエム センター
(番地なし)
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

(54) 【発明の名称】 乾燥剤を含有する経皮薬物供給具

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、貯蔵の間に担体中に薬物が沈澱しない、経皮薬物供給具を提供することを目的とする。

【解決手段】 溶解した薬物を含有する担体を含む経皮薬物供給具であって、この器具は、乾燥剤を含有する乾燥区画を画定する担体に不活性で水蒸気透過性の乾燥剤パッケージ並びに担体および乾燥剤パッケージを含有する水蒸気不透過性の製品パッケージを含む。



B 3.

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水蒸気にさらしたときに固体の水和物を生成する、溶解した薬物を含む非水担体、乾燥剤を含有する乾燥区画を画定する、水蒸気透過性乾燥剤パッケージおよび、製品パッケージの中に前記担体と前記乾燥剤パッケージを含有する水蒸気不透過性の製品パッケージを含んでなる経皮薬物供給具。

【請求項 2】 乾燥剤が合成または天然ゼオライトモレキュラーシーブである請求項 1 に記載の供給具。

【請求項 3】 薬物がエストラジオールである請求項 1 に記載の供給具。

【請求項 4】 担体が感圧接着剤である請求項 1 に記載の供給具。

【請求項 5】 (i) 水蒸気にさらしたときに固体の水和物を生成する、溶解した薬物を含む非水担体を供給する工程

(ii) 乾燥剤を含有する乾燥区画を画定する、水蒸気透過性乾燥剤パッケージを供給する工程、および

(iii) 前記乾燥剤パッケージおよび前記担体を本質的に密封された水蒸気不透過性製品パッケージ中に配置する工程：を含んで成る経皮薬物供給具の担体中の薬物の沈殿を抑制する方法。

【請求項 6】 乾燥剤が合成または天然モレキュラーシーブである請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】 薬物がエストラジオールである請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】 担体が感圧接着剤である請求項 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】 この発明は経皮薬物供給具に関する。別の面では、この発明は皮膚へおよび／または皮膚を横切って薬物を輸送するための器具に関する。さらに別の面では、この発明は、経皮薬物供給具における薬物の沈殿を抑制する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 経皮薬物供給は、薬物供給の他のルートに比較して、重要な利点を提供する。たとえば、注射に対比すると非侵入性である。経口投与に対比すると、胃腸の PH または酵素の活性による、第一通過代謝と胃腸の吸収困難性を回避する。経皮投与は、薬物を皮膚に輸送しそして放出するために適切なシステムおよび経皮吸収速度をできるだけ能率的に利用するためのシステムが継続して進展していることにより益々有用になってきている。上記した経皮投与の利点のために、たくさんの薬物について経皮供給が考慮されている。商業的に有用な投与システムはステロイドホルモン（たとえば、閉経の症状の治療のためのエストラジオール）、ニコチン（喫煙の中断のために）、ニトログリセリン（アンギーナのために）、スコポラミン（動揺病のために）およびフェ

ンタニル（痛みの治療のための麻酔性の鎮痛剤）を輸送するためのシステムを含む。

【0003】 有用な器具は、薬物がその中に溶解または分散している接着剤マトリックスを、薬物を輸送するために皮膚にあてる接着剤マトリックス型の器具を含む。貯蔵器型の器具も有用である。薬物は貯蔵器（たとえば、時には、器具からの薬物の放出速度を調節する膜を含んでいる重合体または液体マトリックス）中で溶解または分散しており、貯蔵器は、感圧皮膚接着剤によって、皮膚のところに保持されている。

【0004】 薬物が接着剤マトリックスまたは他の担体に溶解していることを意図している器具においては、薬が結晶化するにつれて、予期しない薬の沈殿が薬の輸送速度を減少させる原因となり得る。このような不安定性は、しばしば製品を数年もの期間貯蔵する商業的な使用に対して製品を不適当なものとすることがある。したがって、薬物が溶解したままでいる特定の経皮薬物供給具は非常に望ましい。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 経皮薬物供給具のいくつかの成分は、一般に少くとも少量の水を含有している。この水は、たとえば、製造または貯蔵の間に、製造法や周囲の湿気にさらす結果として、故意にではなく、付随的に組み入れられるのであろう。ある薬物は、水と反応すると比較的の不溶性の型（たとえば、固体水和物）になる傾向がある。結果として、溶解した薬物を含む経皮供給具のあるものは、貯蔵の間に薬物の沈殿を示す傾向を示した。この問題は少くとも部分的には、薬物の水和物型の生成によりもたらされる。

【0006】

【課題を解決するための手段】 この発明は、(i) 水蒸気にさらしたときに固体の水和物を生成する、溶解した薬物を含む非水担体を供給する工程、(ii) 乾燥剤を含有する乾燥区画を画定する、水蒸気透過性乾燥剤パッケージを供給する工程、および (iii) 前記乾燥剤パッケージおよび前記担体を本質的に密封された水蒸気不透過性製品パッケージ中に配置する工程：の工程を含んでなる、経皮薬物供給具の担体中の薬物の沈殿を抑制する方法を提供する。

【0007】 この発明は、また、水にさらしたとき固体水和物を生成する、溶解した薬物を含む非水担体、乾燥剤を含有する乾燥区画を画定する水蒸気透過性乾燥剤パッケージおよび前記担体と前記乾燥剤を含有する製品パッケージが水蒸気不透過性製品パッケージであることを含んでなる、経皮薬物供給具を提供する。乾燥剤を使用することによって、この発明は、水にさらすと水和物型を生成する薬物を含有する経皮薬物供給具における沈殿（たとえば結晶化）を少なくするか、沈殿を回避する。

【0008】 製品パッケージの外観や形に悪い影響を与えずに、柔軟性の単位投与量 (unit-dose) 経

皮薬供給システムの製品パッケージ中に入れることができるように、乾燥剤システムは小さく、薄く、柔軟性に作ることができる。

【0009】この発明の経皮薬供給具は、経皮薬供給具に用いるのに適した担体、好ましくは非水担体を含む。ここで用いられる、用語「非水担体」は、ほんの少々の水、たとえば使用の前に乾燥されなかった構成物質中に付随的に存在する、1~5重量%よりも少ない水を含む、実質的に水に含まない担体に関する。適当な担体の例は、感圧皮膚接着剤（たとえば、米国特許レイシュー第24,906号（Urich）、米国特許第4,732,808号（Krampe）および米国特許第5,232,702号（Pfister）に記載されているもの）、非接着性重合体マトリックス（たとえば、米国特許第4,814,173号（Song）に記載されているもの）および他の貯蔵器システム（たとえば、米国特許第4,834,979号（Gale）、米国特許第4,820,525号（Leonald）および米国特許第5,310,559号（Shah）に記載されているもの）を含む。

【0010】特に好ましい担体は、アクリレート感圧接着剤であって、たとえば米国特許第5,223,261号（Nelson他）および出願中の出願番号08/305,883号に開示されているようなものである。その特定の担体に依存して、たとえば、薬および他の賦形剤または皮膚浸透速度を促進するために適切な添加剤および賦形剤を含むことができる。用いられる適切な添加剤および賦形剤は、イソステアリン酸、カプリル酸またはオレイン酸のような C_8-C_{22} 脂肪酸、オレイルアルコールおよびラウリルアルコールのような C_8-C_{22} 脂肪酸アルコール、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチルおよびラウリン酸メチルのような C_8-C_{22} 脂肪酸の低級アルキルエステル、アジピン酸ジイソプロピルのような C_6-C_8 ジカルボン酸のジ（低級）アルキルエステル、モノラウリン酸グリセリルのような C_8-C_{22} 脂肪酸のモノグリセリド、テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、2-（2-エトキシエトキシ）エタノール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、N,N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシドおよび前記の組み合わせを含む。ポリエチレンオキシドのアルキルアリアルエーテル、ポリエチレンオキシドモノメチルエーテルおよびポリエチレンオキシドジメチルエーテルは、ジメチルスルホキシド、グリセロール、エタノール、酢酸エチル、アセト酢酸エステル、N-メチルピロリドンおよびイソプロピルアルコールのような溶解化剤と同様に適切である。

【0011】好ましいアクリレート感圧接着剤担体においては、好ましい添加剤は、モノラウリン酸グリセリ

ル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル、アジピン酸ジイソプロピル、プロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチル、ラウリン酸メチル、2-（2-エトキシエトキシ）エタノールおよびオレイルアルコールを含む。

【0012】一般に担体は皮膚に適用するために表面を持つだろう。この表面の面積は変えることができるが、一般には約 1cm^2 から約 25cm^2 ある。

【0013】担体は水蒸気にさらしたときに固体の水和物を生成する溶解した薬を含んでいる（「固体の水和物」は、ここでは 0°C で固体、たとえば結晶、である物質に関する。）。担体は好ましくは実質的に溶解していない薬を含んでいない。

【0014】一般に固体の水和物は、非水媒体中では無水型よりも溶解しない。この発明の実施においては、薬物としては、水にさらしたときに非水経皮担体中で無水型の薬物よりも溶解しない、水化した結晶型を生成する薬物が好ましい。エストラジオールを含む特定のステロイドホルモンは水にさらすとそのような水和物を生成することが知られている。前述の水和物を生成する他の薬物はスコボラミン、ニコチン、セコベリン（secov erine）およびベンズトロピン（benztropine）である。

【0015】この発明の器具は乾燥剤パッケージも含んでいる。適切な乾燥剤パッケージは担体に対して不活性であるものを含んでいる（すなわち、担体の成分と化学的に反応しないし、膨潤しないし、吸収もしない。）。好ましくは、乾燥剤パッケージは、担体の成分によって乾燥剤パッケージから溶解され得る成分（たとえばフタル酸エステルのような可塑剤）を含まない。乾燥剤パッケージはその中の乾燥剤が、製品パッケージに存在するかもしれないまたは製品中に持ちこまれるどのような水蒸気でも吸収するために水蒸気透過性である。

【0016】当業者は特定の担体に関連して用いられる乾燥剤パッケージを構成するための適切な物質を選択できる。代表的な水蒸気透過性物質は、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/酢酸ビニル、ポリエチレンテレフタレート、紙、アート紙、孔をあけた（perforated）金属蒸着ポリエチレンテレフタレート/紙ラミネートのような孔をあけたラミネートを含む、孔をあけたシート状物質を含む。水蒸気透過性物質といっしょに用い得る他の適切な物質は、たとえばOPTICITE SQZ標識フィルムのようなスチレン/ブタジエンコポリマーフィルムのような不透性物質を含む。

【0017】乾燥剤パッケージは、乾燥区画を画定する任意の方法で配置することができる。乾燥剤パッケージは、閉鎖した乾燥区画を画定し、経皮薬物供給具に入れたとき目立たないようにできるので、薄く、平らで、柔軟性であることが好ましい。好ましい実施態様では、乾

乾燥剤パッケージは、(たとえば接着剤、ヒートシールまたは他の適切な密封法により) その周囲をいっしょに密封したベースシートと同一の大きさのカバーシートを含む。乾燥区画は二枚のシートとそれらの間にある周囲の密封からなる。ベースシート、カバーシートまたはその両方は水蒸気透過性である。好ましい実施態様では、ベースシートは、水蒸気不透過性のスチレン/ブタジエンコポリマーフィルム(OPICITE SQZ 標識フィルム、Dow Corning)で、カバーシートは、孔をあけた金属蒸着ポリエチレンテレフタレート/紙ラミネート(Schwartz Paper Company)であって、接着剤によってシートの周囲が密封されている。さらに好ましい実施の態様では、乾燥剤パッケージはこの発明の経皮薬供給具の中で固定されている。

【0018】乾燥区画は、器具の種々の成分に付随的に存在する水のような、どのような水をも吸収、吸着、反応または別の方法で除去するために乾燥剤を含有している。乾燥剤として使用するための既知の物質は、酸化バリウム、塩化カルシウム、酸化カルシウム、硫酸カルシウム、塩化リチウム、過塩素酸リチウム、バリウムまたはマグネシウムのような過塩素酸塩、五酸化磷、アルミナ、シリカゲルおよびゼオライトモレキュラーシーブを含む。乾燥剤は、製品の貯蔵期間の間、製品パッケージから水を吸収するのに効果のある任意の量で用い得る。有効乾燥量を構成する乾燥剤の量は、器具の成分中に存在する水の量、選択された乾燥剤の水を吸収する能力および水を含有する器具の成分に関連する乾燥剤の提供を含む、当業者により容易に入手できるいくつかの因子に依存する。

【0019】乾燥剤は、好ましくは、薬物の他の賦形剤または添加剤、または経皮器具中に用いられる包装物質を、吸収しないし、それらと反応しないし、他の方法で薬物に不利に作用しない。特定の経皮器具で用いられる特定の乾燥剤の適当性と適合性は、用いられるべき特定の成分を考慮すると当業者により容易に決定できる。たとえば、米国薬品製造業において、現在用いられている最も普通の乾燥剤システムはシリカゲルを含んでいるとはいえ、シリカゲルは経皮薬物供給において普通に用いられる脂肪酸エステルのような物質を吸着することがわかってきた。賦形剤の量が時間によって変化することは製品の性能の不安定化の原因となり得る。したがって、脂肪酸エステルの量が製品の性能にとって重要である器具において、シリカゲルを用いることは好ましくない。

【0020】選択的に水蒸気に取り去る乾燥剤が好ましい。ゼオライトA、たとえば3A、4Aおよび5Aモレキュラーシーブを含む、天然および合成ゼオライトが最も好ましい。ゼオライトモレキュラーシーブ乾燥剤は好ましくは、たとえば約30~40メッシュに粉末化される。

【0021】この発明の器具はさらに製品パッケージを含み、製品パッケージは担体および乾燥剤パッケージを含有し、それらを周囲の環境から隔離する。製品パッケージは本質的に水蒸気不透過性である。密封された製品収容スペースを画定する任意の方法で画定され得る。好ましい実施態様では、製品パッケージは、周囲をいっしょに密封したベースシートと同一の大きさのカバーシートを含む(たとえば、接着剤、ヒートシール、または他の適切な密封方法によって)、そこでは、製品収容スペースは二枚のシートとそれらの間の周囲の密封により画定される。製品パッケージとして、使用に適する物質は、天然または合成接着剤を流し塗りまたはパターン塗りした、紙/金属箔/ポリエチレン、紙/金属箔/ビニルプライマーまたは紙/金属箔/ポリ(二塩化ビニル)のような常温密封可能なラミネート、もしくは紙または金属箔および高、中間、低または線状低密度ポリエチレン、ポリプロピレンまたはポリエステルを含むヒートシール可能なラミネートを含む。

【0022】好ましい実施態様では、乾燥剤パッケージはベースシートとカバーシートの付近の周囲の密封中に密封されるか、たとえば、感圧接着剤層のような、乾燥剤パッケージと製品パッケージの内側表面の間の接着剤の手段によって、製品パッケージの中に固定される。

【0023】一般に、この発明の器具において、担体はラミネート構造の一部であって、そこで担体は裏打ち材により支えられている。適切な裏打ち材は、ポリエチレン、特に低密度ポリエチレン、線状低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレートのようなポリエステル、ランダム配向ナイロン繊維、ポリプロピレン、エチレン:酢酸ビニルコポリマー、ポリウレタン、レーヨンおよびその他同種類のもののような感圧接着テープに用いられる柔軟性裏打ち物質を含む。ポリエチレン-ポリエステル-アミルニウム-ポリエチレン複合材料のような、積層された裏打ち材も適切である。

【0024】裏打ち材によって覆われない担体の表面は、一般に剥離ライナーで覆われており、ラミネートから、それを取り去ると皮膚に当てて接着できる。適切な剥離ライナーは、適切なフッ素ポリマーまたはシリコーンベース塗料によって被覆された、ポリエステルウェブ、ポリエチレンウェブまたはポリスチレンウェブ、またはポリエチレン被覆ペーパーのようなシート状物質を含む、通常の剥離ライナーを含む。適切な差別的な剥離ライナーは、適切なフッ素ポリマーまたはシリコーンベース塗料で両表面を被覆した、ポリエステルウェブ、ポリエチレンウェブまたはポリスチレンウェブ、またはポリエチレン被覆ペーパーのようなシート状物質を含む、通常の差別的な剥離ライナーを含む。

【0025】さて、図面を参照すると、図1に示された器具10は、本質的に同一の大きさの水蒸気不透過性シ

ート14および16を含む製品パッケージ12を含む。シート14および16はその周囲を密封されて製品収容スペース18を画定する。製品パッケージと同様に、乾燥剤パッケージ20は、その周囲を密封した、本質的に同じ大きさの少くとも1方が水蒸気透過性のシート22と24を含む。乾燥剤収容スペース26は乾燥剤28を含有する。シート22は感圧接着剤の層30をを支えている。感圧接着材層はまた、シート14に接着し、製品パッケージ内で乾燥剤パッケージを固定している。

【0026】製品収容スペース18は、また、裏打ち材32、担体34および剥離ライナー36を含むラミネートを含有している。裏打ち材32は担体34を支え、担体34は図示の実施態様では、薬物を含む感圧接着剤マトリックスである。剥離ライナー36は担体34を覆い、剥離ライナーが切断されている点38で剥離ライナーが裂けるようにラミネートを曲げることによって容易に取り除ける。

【0027】この発明の器具の成分（たとえば、種々の包装材料、接着剤、薬物、乾燥剤および添加剤および賦形剤を含む経皮担体の他の成分）は、コマーシャルソースから容易に入手でき、および／または良く知られた方法を用いて当業者により容易に製造される。たとえば、4Aモレキュラーシーブを含有する感圧接着剤で被覆した乾燥剤パッケージはMultiform Desiccants (Buffalo, NY) から入手できる。この発明の器具は、経皮薬物供給具において当業者によく知られたおよび、たとえば米国特許第5,223,261号(Nelson他)、第5,008,110号(Benecke)、第5,370,924号(Kochinke)、および第5,077,104号(Hunt)、国際公開第92/12004号および欧州特許第556,158号(Rudella)に開示されている塗装、積層および密封方法によって、いくつかの成分を組み入れることにより製造することができる。

【0028】この発明の器具は、たとえばエストラジオールの投与による閉経の症状の治療のような、薬物経皮供給が有用であるような任意の適用において用いることができ、水にさらしたときに担体から沈殿する水和物を生成する経皮薬物供給に関して特に有用である。使用にあたっては、担体を製品パッケージから取り出し、患者に当てる。担体を薬物治療上有効な血液レベルに達するのに十分な時間、その場所に残ったまま、および／または保持させておく。薬物の量と治療の持続期間は、投与される特定の薬物および特定の意図する治療効果を考慮して当業者によって選択することができる。

【0029】次の例は説明のためであって、発明を限定するものではない。

例1

接着剤コポリマー溶液【米国特許第5,223,261号(Nelson他)の記載に準じて製造された、90

／10 w/wメタノール／酢酸エチル中固体含量24.5%、75／5／20アクリル酸イソオクチル／アクリルアミド／酢酸ビニル】78, 033g、エストラジオール(USP)(米国薬局方)750g、モノラウリン酸グリセリル921g、ミリスチン酸イソプロピル(NF)(National Formularyの略)2,632gおよびオレイン酸エチル(NF)3,684gをロスミキサー(Ross Mixer)に満たした。

【0030】ミキサーのふたを正しい位置に固定し、混合の間の溶媒の損失を最小限にするためにポートをシールした。ミキサーの刃を24.5rpmのスピードに設定し内容物を約22時間混合した。生じた配合物を窒素圧(3-5psi, 211-351g/cm²)を用いてポリエチレンコンテナに移した。配合物を一面をシリコン被覆したポリエステル剥離ライナー(2mil, 0.051mm)の上にダイコートした。被覆された剥離ライナーを52℃で1.25分、107℃で1.25分、121℃で1.25分オープン乾燥した。次いで、この物質を両面をコロナ処理した低密度ポリエチレンフィルム(3mil, 0.076mm)にラミネートして5.14cm²あたり1.6mgのエストラジオールを含有する巻取材を供給した。この巻取材の一部を膏薬(5.14cm²)に打抜いた。各膏薬を、約30mgのペレット状の3Aモレキュラーシーブと共にヒートシールした多層ラミネート小袋(pouch)(外側から内側に:漂白したクラフトペーパー、低密度ポリエチレン、アルミニウム箔、低密度ポリエチレン)に詰めた。

【0031】比較例1

例1で製造した巻取材の一部を膏薬(5.14cm²)に打抜いた。各膏薬をヒートシールした例1で用いたのと同じ多層ラミネート小袋に詰めた。

【0032】例2-5

例3の巻取材は、例1の配合に比較してミリスチン酸を約1%多く含むように配合し、例5の巻取材はミリスチン酸を約1%少く含むように配合した以外は、例1の一般的な方法を用いて4つの追加の巻取材を製造した。各巻取材の一部を膏薬(5.14cm²)に打抜いた。各膏薬を約30mgのペレット状の3Aモレキュラーシーブとともに、ヒートシールした多層ラミネート小袋(外側から内側に:漂白したクラフトペーパー、低密度ポリエチレン、アルミニウム箔、低密度ポリエチレン)中に詰めた。

【0033】比較例2-5

例2-5において製造された巻取材の一部をそれぞれ膏薬(5.14cm²)に打抜いた。各膏薬を例2-5に用いられたものと同一のヒートシールした多層ラミネート小袋に詰めた。

【0034】10ロットのすべての詰められた膏薬を40℃相対湿度(RH)75%の恒温恒湿室中に貯蔵し

た。3ヶ月後10ロットのすべてについて結晶が存在するかどうか検査した。乾燥剤無しで、詰めた5つのロットのすべてに結晶が存在した。乾燥剤を詰めた5つのロットのいずれにも結晶は認められなかった。膏薬からのエストラジオールの放出速度は、下記の方法により測定した。放出速度試験の結果を表1に示した。数値は溶出装置の中で180分後に放出したエストラジオールの%を示す。各数値は、3つの別の膏薬の測定の平均値であり、記載がないのはその時間での試験を行なわなかったことを示す。

【0035】エストラジオール経皮膏薬放出速度

この方法は、エストラジオールの経皮供給膏薬の生体内放出特性を評価するための溶出試験を記載する。この方法は、溶出媒体の温度を32℃に設定し、パドルスピードを75rpmに設定したハンソン溶出装置(Hanson Dissolution Apparatus)を用いる。

【0036】各膏薬(5cm²、必要なら寸法に合せて内抜く)は、プレキシガラスシリンダー(一端の中心に置かれたUSPバスケットシャフトコネクターを有する、巾3.8cm、高さ6cm)の長軸の中心に、剥離ライナーが上方に向き(膏薬の背面は二重コートしたテープと直接接触している)、テープ状膏薬の長軸がプレキシガラスシリンダーの赤道線上にあるように、二重コートしたテープで固定する。

【0037】溶出フラスコ(内径5.08cmの円筒)を正確に150mlの溶出媒体(容量1000mlのフラスコ

中に300mlの200ブルーエタノールを配置し、次いでHPLC級の脱気した水で容量まで希釈することによって製造した)で部分的に満たした。フラスコは蒸発による損失を最少にするためにカバーされ、32℃で平衡にさせる。

【0038】剥離ライナーを膏薬から取り去る。プレキシガラスシリンダーをバスケットシャフトに固定し、フラスコの壁とその側面が等距離で、シリンダーの底がフラスコの底の0.5cm上であるように溶出フラスコの中心に置く。定めた時間に、溶出媒体の2.0mlサンプルを取り出し、HPLCサンプルガラスびんに移し、エストラジオール量の分析まで冷蔵庫に貯蔵する。

【0039】サンプルのエストラジオール量は、逆説高速液体クロマトグラフィー(Waters QA-1 Analyzerまたは他の適切な液体クロマトグラフィーシステム;電子積算器;カラム15cm×4.6mm ID Supelco C-18;移動相:60%水/40%アセトニトリルv/v;流速:2.0ml/分;検出器;uv, 0.2AUF Sで280nm;チャートスピード:0.5cm/分;運転時間:8分;注入量:50μl)放出率は「Dissolution」(MIJAC Enterprisesから入手できる)のようなソフトウェアパッケージを用いるか、次の式を用いることにより得られる。

【0040】

【数1】

$$R_i = \frac{[C_i \times (150 - ((i-1) \times 2))] + \text{SUM}[(C_{i-1}) \times 2]}{(T.C. \times S.A.)} \times 100$$

【0041】式中、

R_i = その時間“i”におけるサンプルから放出されたエストラジオールのパーセント

i = 時間の連続的な数値(数値: 1, 2, 3, ... t)

C_i = その時間 i におけるHPLC分析からのサンプル濃度(μg/ml)

SUM = a = 1 から t への合計

$C_0 = 0$

T.C. = 理論エストラジオール量(μg/cm²)

S.A. = 膏薬サンプルの表面積(cm²)

【0042】

【表1】

表 1					
放出速度試験の結果					
例	乾燥剤	初期	1ヶ月 40℃/75%RH	2ヶ月 40℃/75%RH	8ヶ月 40℃/75%RH
1	有	97%	99%	98%	96%
C-1	無	98%	92%	81%	50%
2	有	92%	89%	92%	---
C-2	無	94%	69%	61%	---
3	有	94%	97%	90%	---
C-3	無	98%	92%	77%	---
4	有	90%	85%	88%	---
C-4	無	105%	79%	82%	---
5	有	95%	94%	92%	---
C-5	無	103%	87%	74%	---

【0043】例6

接着剤コポリマー溶液〔米国特許第5,223,261号(Nelson他)の記載に準じて製造された、90/10 w/wメタノール/酢酸エチル中固体含量2.2%、75/5/20アクリル酸イソオクチル/アクリルアミド/酢酸ビニル〕104,721g、エストラジオール(USP)921g、モノラウリン酸グリセリル1,120g、ミリスチン酸イソプロピル(NF)3,200gおよびオレイン酸エチル(NF)4,480gをロスミキサーに満たした。ミキサーのふたを正しい位置に固定し、混合の間の溶媒の損失を最小限にするためにポートをシールした。ミキサーの刃を24rpmのスピードに設定し、内容物を約19時間混合した。生じた配合物を窒素圧(3-5psi, 211-351g/cm²)を用いてポリエチレンコンテナに移した。配合物を一面をシリコーン被覆したポリエステル剥離ライナー(2mil, 0.051mm)の上にダイコートした。被覆された剥離ライナーを52℃で1.25分、107℃で1.25分および121℃で1.25分オープン乾燥した。

【0044】次いでこの物質を両面をコロナ処理した低密度ポリエチレンフィルム(3mil, 0.076mm)にラミネートして5.14cm²あたり1.6mgのエストラジオールを含有する巻取材を供給した。この巻取材の一部を5.0cm²の膏薬に打抜いた。各膏薬を、乾燥剤パッケージと共に、ヒートシールした多層ラミネート小袋〔外側から内側に：ポリエステルフィルム、エチレンコポリマー、アルミニウム箔、接着剤、Barex(商標)フィルム(Smurfit Flexible Packaging, Schaumberg, ILからLCflex81703として入手できる)〕に詰めた。

【0045】乾燥剤パッケージ(Desi Max D

esiccant Label, Multifrom Desiccants, Inc., Buffalo, NY)は、接着剤結合により、それらの周囲を密封した水不透過性スチレン/ブタジエンコポリマーフィルム(OPTACITE SQZ, Dow Corning)および孔をあけた金属蒸着ポリエチレンテレフタレート/紙ラミネート(Schwartz Paper Company)の間に100mgの4Aモレキュラーシーブを含み、スチレン/ブタジエンコポリマーフィルムの外側表面に感圧接着剤を被覆されている。乾燥剤パッケージを、小袋の内側表面に接着した。

【0046】比較例6

例6により製造された巻取材は5cm²の膏薬に打抜かれた。乾燥剤パッケージなしに、例6に用いられたのと同じ多層ラミネート小袋に入れてヒートシールした。

【0047】例6および比較例6からの詰められた膏薬を、40℃、相対湿度75%の恒温恒湿室中に貯蔵した。1週間後比較例6の膏薬は結晶を含んでいたのに対し、例6の膏薬には結晶は存在しなかった。12ヶ月後においても結果は同じであった。12ヶ月後、エストラジオールの膏薬からの放出速度は上記試験方法により測定した。放出速度試験の結果は表2に示され、各数値は6つの別の膏薬の測定の平均値である。

【0048】

【表2】

表2		
放出速度試験の結果		
例	時間 (分)	放出 %
6	10	22.3
	45	56.8
	180	88.7
C-6	10	12.3
	45	31.8
	180	50.6

【0049】例7

接着剤コポリマー溶液〔米国特許第5, 223, 261号 (Nelson他) の記載に準じて製造された、90/10 w/wメタノール/酢酸エチル中、固体含量30.0%、75/5/20アクリル酸イソオクチル/アクリルアミド/酢酸ビニル〕15, 856g、エストラジオール (USP) 187g、モノラウリン酸グリセリル229g、ミリスチン酸イソプロピル (NF) 655gおよびオレイン酸エチル (NF) 917gを5ガロンカーボイ (carboy) に満した。カーボイにふたをして、次いでプラットホームシェーカーの上に約26時間置いた。配合物を空気の泡が消えるまで置いたままにした。配合物を一面をシリコン被覆したポリエステル剥離ライナー (2mil, 0.051mm) の上にダイコートした。被覆された剥離ライナーを52℃で1.25分、107℃で1.25分および121℃で1.25分オープン乾燥した。

【0050】次いで、この物質を両面をコロナ処理した低密度ポリエチレンフィルム (3mil, 0.076mm) にラミネートして12.5cm²あたり3.75mgのエストラジオールを含有する巻取材を供給した。巻取材の一部をMark Andy Converter上で、8角形の剥離ライナー (Scotch Pak 9742, 3M Companyから入手できる) 上の12.5cm²の楕円形の膏薬に変更した。各膏薬を乾燥剤パッケージと共に、ヒートシールした各層ラミネート小袋〔外側から内側に：ポリエステルフィルム、エチレンコポリマー、アルミニウム箔、接着剤、Barex (商標) フィルム (Smurft Flexible Packaging, Schaumberg, ILからLC flex 81703として入手できる)〕に詰めた。

【0051】乾燥剤パッケージ (Desi Max Desiccant Label, Multifrom Desiccants, Inc., Buffalo, NY) は、接着剤結合によりそれらの周囲を密封した水蒸気不透過性スチレン/ブタジエンコポリマーフィルム (OPTACITE SQZ, Dow Corn

ing) および孔をあけた金属蒸着ポリエチレンテレフタレート/紙ラミネート (Schwartz Paper Company) の間に100mgの4Aモレキュラーシーブを含み、スチレン/ブタジエンコポリマーフィルムの外側表面に感圧接着剤を被覆されている。乾燥剤パッケージは、小袋の内側の表面に接着した。

【0052】密封された小袋を4℃周囲湿度、30℃周囲湿度および40℃相対湿度75% (各設定条件で約100の膏薬) で貯蔵した。4ヶ月後および再度12ヶ月後に、いずれの小袋も結晶生成を示さなかった。膏薬からのエストラジオールの放出速度は上記試験方法を用いて測定された。その結果は下の表3に示され、各記載は6つの別の膏薬の平均値を表わす。

【0053】

【表3】

表3		
放出速度試験の結果		
貯蔵条件	時間 (分)	放出 %
初期	10	31.0
	45	75.5
	180	97.3
4ヶ月 4℃/周囲湿度	10	25.9
	45	66.0
	180	97.2
4ヶ月 30℃/周囲湿度	10	26.2
	45	66.0
	180	96.2
4ヶ月 40℃/75%RH	10	27.1
	45	64.1
	180	95.1

【0054】例8

モレキュラーシーブ乾燥剤パッケージにおける、許容し得る湿気の量の上限を決定するために、乾燥減量試験法 (下記) により、エストラジオール膏薬の湿気の量を変えて乾燥剤を包装し、膏薬中の結晶化防止における乾燥剤の効果をモニターすることにより、実験を行った。

【0055】乾燥剤パッケージ (耐油性フィルム小包 (packet) 入りの100mgの4Aモレキュラーシーブ; Multifrom Desiccants, Inc., Buffalo, NY製) を40℃、相対湿度75%の恒温恒湿室に置いた。10小包からなる一セットを恒温恒湿室から、前もって定められた間隔で、引き出した。選ばれた間隔は0.5, 1, 2, 3, 4, 24および48時間であった。この10小包からなるセットは、各間隔で下記の試験方法により乾燥減量 (LOD) が測定された。乾燥剤小包の次のセットは、

各間隔で、最初のセットと同時に引き出された。このセットを、エストラジオール膏薬の3つの異なったロットとともに詰めた。(詳細は下記)。

【0056】「ロット1」膏薬は、上記例6において製造された巻取材から打抜かれた5.0cm²の膏薬である。この膏薬は、この実験の直前にカットされた。「ロット2」膏薬は例6の方法にしたがって製造された巻取材から打抜かれた5.0cm²の膏薬である。この膏薬は、この実験の直前にカットされた。「ロット3」膏薬は例6の方法にしたがって製造された巻取材から打抜かれた25.0cm²の膏薬である。この膏薬は、打抜かれ、乾燥剤パッケージ(耐油性フィルム小包入りの100mgの4Aモレキュラーシーブ; Multifrom Desiccants, Inc., Buffalo, NY製)と共にヒートシールした多層ラミネート小袋(外側から内側へ: 漂白クラフトペーパー、低密度ポリ

エチレン、アルミニウム箔、低密度ポリエチレン)に詰めた。約8週間後、膏薬を小袋から取り出し、この実験に用いた。

【0057】湿度処理した乾燥剤小包といっしょに、個々の膏薬をヒートシールした多層ラミネート小袋(外側から内側へ: 漂白クラフトペーパー、低密度ポリエチレン、アルミニウム箔、低密度ポリエチレン)に詰めた。包装した小袋は、40℃、相対湿度75%の恒温恒湿室に貯蔵した。膏薬に結晶が存在しているかどうか、周期的に顕微鏡検査を行った。表4は、恒温恒湿室で28ヶ月後の検査結果を示す。記載がないのは、この特定の状態で、膏薬を検査しなかったことを示す。「対照」は、乾燥剤無しで詰めた膏薬である。

【0058】

【表4】

表4				
乾燥剤 前処理 時間(時間)	%LOD	顕微鏡検査(28ヶ月)		
		ロット1	ロット2	ロット3
0.5	5.4	結晶無	結晶無	---
1	8.9	結晶無	結晶無	結晶無
2	15.3	結晶	混在 ¹	結晶
3	16.4	---	結晶	結晶
4	16.0	---	結晶	---
24	19.1	結晶	結晶	---
48	18.6	結晶	結晶	---
対照	---	結晶	結晶	混在 ²

¹ 一つの膏薬には結晶があり、一つには無かった。

² 一つの膏薬には結晶があり、三つには無かった。

【0059】ロット3の対照において、結晶化のレベルが低いのは、これらの膏薬がこの実験の前に乾燥剤とともに包装されていたという事実によると考えられる。

【0060】乾燥減量試験法

るつぽを425℃で3時間乾燥し、次いでデシケータ中で室温まで冷却する。るつぽを秤量し、その重量をW₁と記録する。10個の乾燥剤小包を切り開き、内容物をるつぽにあける。乾燥剤粉末を含有するるつぽを、すば

やく再秤量し、その重量をW₂と記録する。るつぽおよび乾燥剤粉末を425℃で3時間乾燥し、次いでデシケータ中で室温まで冷却する。るつぽおよび乾燥剤粉末を秤量し、その重量をW₃と記録する。乾燥減量%(%LOD)を次の式を用いて計算する。

【0061】

【数2】

$$\%LOD = 100 \times \frac{(W_2 - W_1) - (W_3 - W_1)}{(W_2 - W_1)}$$

【図面の簡単な説明】

【図1】この発明の経皮薬物供給具の断面図である。

【符号の説明】

10…経皮薬物供給具

12…製品パッケージ

14, 16…水蒸気不透過性シート

20…乾燥剤パッケージ

22, 24…少なくとも一方が水蒸気透過性のシート

28…乾燥剤

34…担体

【図1】

